

PCT/JP2004/012649
16.09.2004

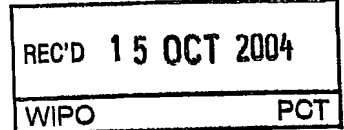
日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 9 月 1 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 1 8 9 5 3
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 3 1 8 9 5 3]



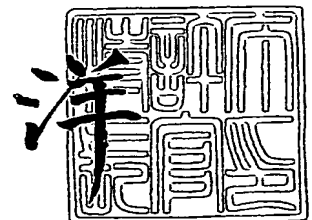
出 願 人 エーザイ株式会社
Applicant(s):

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 8 1 1 4 8

【書類名】 特許願
【整理番号】 EP03YTI102
【提出日】 平成15年 9月10日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D209/00
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県牛久市田宮 3-10-7-512
 【氏名】 高橋恵子
【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県成田市飯田町 129-174-512号
 【氏名】 阿部太一
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 4-6-33
 【氏名】 林憲司
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県牛久市中央一丁目 19-18
 【氏名】 大前 貴生
【特許出願人】
 【識別番号】 000000217
 【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4丁目 6番 10号
 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
 【代表者】 内藤 晴夫
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 004983
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

粉末 X 線回折において、回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° に回折ピークを有する、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶 (C 晶)。

【請求項 2】

粉末 X 線回折において、更に、回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.4° 及び 28.8° に回折ピークを有する、請求項 1 記載の結晶 (C 晶)。

【請求項 3】

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドをプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコールおよび水からなる群から選ばれる 1 または 2 の溶媒を再結晶溶媒として用いて再結晶することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶の製造方法。

【請求項 4】

再結晶溶媒が、イソプロピルアルコール、s-ブチルアルコールまたは s-ブチルアルコールと水の混合溶媒である請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 5】

再結晶溶媒が、s-ブチルアルコールと水 (3:1~5:1) の混合溶媒またはイソプロピルアルコールと水 (9:1~10:1) の混合溶媒である請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 6】

再結晶溶媒が、s-ブチルアルコールと水 (3.9:1~4.1:1) の混合溶媒である請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 7】

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドを溶媒に加熱溶解させることを特徴とする請求項 3 に記載の製造方法。

【請求項 8】

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドを溶媒に加熱溶解後、徐冷することを特徴とする請求項 3 に記載の製造方法。

【請求項 9】

水和物の結晶を含む N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドを $80 \sim 130^\circ\text{C}$ で加熱下、熱転移を行うことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶の製造方法。

【請求項 10】

水和物の結晶を含む N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドを水中で $60 \sim 90^\circ\text{C}$ にて加熱攪拌下、熱転移を行うことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶の製造方法。

【請求項 11】

熱転移に使用する化合物が、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの水和物結晶である請求項 9 または 10 記載の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】スルホニルアミド含有インドール誘導体の結晶およびその製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、血管新生阻害作用を有する抗腫瘍剤として有用なスルホンアミド含有インドール化合物の結晶およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

スルホニル酸アミド含有インドール誘導体は血管新生阻害作用を有する抗腫瘍剤として有用であり、中でもN-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド(以下、化合物(5b)と示す。)は顕著な抗腫瘍効果を示した(特許文献1参照)。

化合物(5b)については特許文献1の実施例1に製造方法の開示があるが、「エタノール-n-ヘキサンから再結晶」したとあるのみで、どのような結晶が得られたかは開示されていない。

【0003】

【特許文献1】国際公開第00/50395号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明者らが、特許文献1の実施例1を追試したところ、化合物(5b)は水和物を主成分とする複数の結晶多形の混合物として得られ、追試しても単一の結晶形を得ることはできなかった。

医薬の有効成分としては一定品質の製品を安定供給する必要がある。そのため、医薬の有効成分が結晶性物質として得られる場合は単一の結晶形からなり、安定して良好な物性を持つことが望ましい。また、そのような結晶を安定して工業的規模で製造できる方法の開発も望まれていた。

そこで、本発明は、化合物(5b)の単一の結晶形からなる結晶およびその製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、精力的に研究を重ねた結果、化合物(5b)の晶析に際して特定の再結晶溶媒を用いることにより、単一の結晶形からなる化合物(5b)が得られることを見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は、[1]粉末X線回折において、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° に回折ピークを有する、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶(C晶)。

[2]粉末X線回折において、更に、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.4° 及び 28.8° に回折ピークを有する、前記[1]記載の結晶(C晶)。

[3]

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドをプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコールおよび水からなる群から選ばれる1または2の溶媒を再結晶溶媒として用いて再結晶することを特徴とする前記[1]または[2]に記載のN-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶の製造方法；

[4]

再結晶溶媒が、イソプロピルアルコール、s-ブチルアルコールまたはs-ブチルアルコールと水の混合溶媒である前記[3]記載の製造方法；

[5]

再結晶溶媒が、s-ブチルアルコールと水（3：1～5：1）の混合溶媒またはイソプロピルアルコールと水（9：1～10：1）の混合溶媒である前記[3]記載の製造方法；

[6]

再結晶溶媒が、s-ブチルアルコールと水（3.9：1～4.1：1）の混合溶媒である前記[3]記載の製造方法；

[7]

N-（3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル）-3-シアノベンゼンスルホンアミドを溶媒に加熱溶解させることを特徴とする前記[3]に記載の製造方法；

[8]

N-（3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル）-3-シアノベンゼンスルホンアミドを溶媒に加熱溶解後、徐冷することを特徴とする前記[3]に記載の製造方法；

[9]

水和物の結晶を含むN-（3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル）-3-シアノベンゼンスルホンアミドを80～130℃加熱下、熱転移を行うことを特徴とする前記[1]または[2]に記載のN-（3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル）-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶の製造方法；

[10]

水和物の結晶を含むN-（3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル）-3-シアノベンゼンスルホンアミドを水中で60～90℃にて加熱攪拌下、熱転移を行うことを特徴とする前記[1]または[2]に記載のN-（3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル）-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶の製造方法；

[11]

熱転移に使用する化合物が、N-（3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル）-3-シアノベンゼンスルホンアミドの水和物結晶である前記[9]または[10]記載の製造方法；

[12]前記[1]または[2]記載の結晶を含有する医薬組成物；

[13]前記[1]または[2]記載の結晶を含有する血管新生抑制剤；

[14]前記[1]または[2]記載の結晶を含有する抗腫瘍剤、すい臓癌治療剤、大腸癌治療剤、胃癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、卵巣癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤または血管腫治療剤；

[15]前記[1]または[2]記載の結晶の薬理学上有効量を患者に投与する、血管新生阻害が有効な疾患の治療または予防方法；

[16]前記[1]または[2]記載の結晶の薬理学上有効量を患者に投与する、抗腫瘍、すい臓癌、大腸癌、胃癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、卵巣癌、癌転移、糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎または血管腫の治療または予防方法；

[17]抗腫瘍剤、すい臓癌治療剤、大腸癌治療剤、胃癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、卵巣癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤または血管腫治療剤の製造のための、前記[1]または[2]記載の結晶の使用、等を提供するものである。

【発明の効果】

【0006】

本発明により、化合物（5b）の単一の結晶形からなる結晶を容易に工業的規模で製造することが可能となった。本発明の結晶は、良好な物性を有し、抗腫瘍剤の有効成分として使用するのに適している。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

以下本発明の内容について詳細に説明する。

本発明の結晶は、化合物（5b）の単一の結晶形からなる無水晶であって、粉末X線回

折において回折角度 (2θ) 19.1° に回折ピークを有することを特徴とする結晶、または粉末X線回折において回折角度 (2θ) 11.4° 、 19.1° 及び 28.8° に回折ピークを有することを特徴とする結晶である。また、これらの特徴的ピークは特許文献1に開示の製造方法によって得た結晶では観察されない。

一般に、粉末X線回折における回折角度 (2θ) は回折角は $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得るから、上記の回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折におけるピークの回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角度が $\pm 0.2^\circ$ 程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

【0008】

本明細書において「回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° に回折ピークを有する」とは、「回折角度 (2θ) $18.9^\circ \sim 19.3^\circ$ 範囲内に回折ピークを有する」ということを意味し、「回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 11.4° 及び 28.8° に回折ピークを有する」とは、「回折角度 (2θ) $11.2^\circ \sim 11.6^\circ$ 及び $28.6^\circ \sim 29.0^\circ$ に回折ピークを有する」ということを意味する。

【0009】

本発明の結晶は、特許文献1の実施例1または本願明細書の製造例3Aにしたがって化合物(5b)を製造し、この化合物(5b)を特定の溶媒中で加熱溶解し、攪拌下冷却して晶析することにより、工業的規模で安定して製造することができる。

晶析に使用する化合物(5b)は、どのような形態であってもよく、水和物でも無水物でもよく、非晶質でも結晶質(複数の結晶多形からなるものを含む)でもよく、これらの混合物であってもよい。

晶析に使用する溶媒は、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコールおよび水からなる群より選ばれる1の溶媒または2の溶媒の混合溶媒を挙げることができ、好ましくはイソプロピルアルコール、s-ブチルアルコール、s-ブチルアルコールと水の混合溶媒またはイソプロピルアルコールと水の混合溶媒であり、より好ましくはs-ブチルアルコールと水の混合溶媒またはイソプロピルアルコールと水の混合溶媒であり、さらに好ましくはs-ブチルアルコールと水の混合溶媒である。

s-ブチルアルコールと水の混合溶媒を使用する場合の混合比(容量比)は、好ましくは3:1~5:1であり、より好ましくは4.1:1~3.9:1であり、さらに好ましくは4.0:1である。

イソプロピルアルコールと水の混合溶媒を使用する場合の混合比(容量比)は、好ましくは5:1~100:1であり、より好ましくは9:1~100:1であり、さらに好ましくは9.9:1~10.1:1であり、もっとも好ましくは10:1である。

【0010】

また、溶媒の使用量は、化合物(5b)が加熱により溶解する量を下限とし、結晶の収量が著しく低下しない量を上限として適宜選択することができるが、好ましくは化合物(5b)の重量に対する容量比で3~40倍量(v/w)であり、より好ましくは10~20倍量(v/w)であり、さらに好ましくは15~17倍量(v/w)であり、最も好ましくは15.7~16.3倍量(v/w)である。

化合物(5b)を加熱して溶解する温度は、溶媒に応じて化合物(5b)が溶解する温度を適宜選択すればよいが、好ましくは75℃~加熱還流温度である。

晶析時の冷却は、急冷すると水和物結晶を含むものが得られるので、結晶の品質や粒度等への影響を考慮して適宜冷却速度を調整して実施することが望ましく、好ましくは徐冷(40℃/時間以下の速度での冷却)である。より好ましい冷却速度は5~20℃/時間で、さらに好ましくは約10℃/時間である。

また、最終的な晶析温度は、結晶の収量と品質等から適宜選択することができるが、好ましくは室温~0℃であり、より好ましくは9~5℃であり、さらに好ましくは6.5~7.5℃である。

晶析した結晶を通常の濾過操作で分離し、必要に応じて溶媒で洗浄し、さらに乾燥して目的の結晶を得ることができる。

結晶の洗浄に使用する溶媒は、晶析溶媒と共通であるが、好ましくはs-ブチルアルコールである。

【0011】

〔無水物結晶(C晶)の乾燥〕

濾過操作で分離した結晶が(主として)無水物結晶(C晶)である場合の乾燥は、大気下に放置することでも可能であるが、大量に製造する場合には効率的でなく、加熱によって乾燥することが好ましい。乾燥温度としては、製造量に応じて適宜選択することができるが、好ましくは40℃～130℃であり、より好ましくは65～75℃であり、さらに好ましくは70℃である。乾燥時間は、残留溶媒が所定の量を下回るまでの時間を製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。また、乾燥は通風下でも減圧下でも行うことができるが、減圧下で行うことが好ましい。減圧度は、製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。

【0012】

〔熱転移方法によるN-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの無水物結晶(C晶)の製造方法〕

WO00/50359号記載の再結晶条件で得られるN-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの水和物を含有する結晶、またはN-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの再結晶の際、急冷等によって得ることができる水和水結晶を含む結晶(実施例2B、1D)等を用いても下記の熱転移方法にて、単一の無水物結晶(C晶)を得ることができる。

【0013】

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの水和水結晶を含む結晶を加熱乾燥装置にて加熱乾燥することにより、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド無水物結晶(C晶)を得ることができる。

加熱温度としては、製造量に応じて適宜選択することができるが、好ましくは80～130℃であり、より好ましくは119～121℃であり、さらに好ましくは120℃である。

乾燥時間は、残留溶媒が所定の量を下回るまでの時間を製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよいが、好ましくは10分～12時間であり、より好ましくは25分～4時間であり、さらに好ましくは30分～3時間である。

また、乾燥は通風下でも減圧下でも行うことができるが、減圧下で行うことが好ましい。減圧度は、製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。

【0014】

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの水和水結晶を含む結晶を水に懸濁させ、加熱攪拌後濾取することにより、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド無水物結晶(C晶)を得ることができる。

用いる溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは懸濁させる水和水を含む結晶の5～30倍量、より好ましくは18～22倍量、さらに好ましくは20倍量用いる。加熱攪拌を行う温度は60～90℃で行うことができ、好ましくは75～85℃で、より好ましくは80℃で行うことができる。加熱攪拌を行う時間は1時間～24時間で行うことができるが、より好ましくは3～18時間で、さらに好ましくは16～18時間で行うことができる。

得られた無水物結晶は上記「無水物結晶(C晶)の乾燥」と同様の方法・条件にてさらに乾燥を行うことができる。

【0015】

上記の方法によって得られた結晶は単一の結晶形からなり、この結晶形は安定であって、容易に他の結晶形や非晶質に転移することがなく、また吸湿性もない等の良好な物性を有しており、製剤化にも適している。

化合物(5b)の抗腫瘍剤としての使用に関しては特許文献1に詳細に開示されており、同様に本発明の結晶は抗腫瘍剤の有効成分として使用することができる。特許文献1の開示のすべてを参照として本願明細書の開示に含める。また、本発明の結晶は、その良好な安定性と物性から、抗腫瘍剤の有効成分としての化合物(5b)の使用にもっとも適した形態である。

本発明にかかる結晶は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロピルアルコールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、マグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などが挙げられる。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、

界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

。本発明にかかる結晶を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、患者の年齢、性別、体重、症状の程度、疾患の具体的な種類、投与形態・塩の種類等に応じて適宜選ぶことができる。

以下に、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの無水物結晶(C晶) (化合物(5b) C晶) を含有する、人への治療または予防などに用いるための製剤処方方の例を示す。

【0016】

100mg 製剤全処方 (1錠あたりの含量)

【0017】

【表1】

成 分	使用目的	処方量 (mg)
化合物(5b)C晶	主薬	100.0
マンニトール	賦形剤	123.8
トウモロコシデンプン	賦形剤	36.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	崩壊剤	48.0
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	9.6
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	2.6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	コーティング剤	5.7
マクロゴール	コーティング剤	1.2
タルク	コーティング剤	2.6
酸化チタン	コーティング剤	0.45
黄色酸化鉄	着色剤	0.05
合 計		330 mg

50mg 製剤全処方 (1錠あたりの含量)

【0018】

【表 2】

成 分	使用目的	処 方 量 (mg)
化合物(5b)C晶	主薬	50.0
マンニトール	賦形剤	61.9
トウモロコシデンプン	賦形剤	18.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	崩壊剤	24.0
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	4.8
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.3
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	コーティング剤	3.4
マクロゴール	コーティング剤	0.7
タルク	コーティング剤	1.6
酸化チタン	コーティング剤	0.27
黄色酸化鉄	着色剤	0.03
合 計		166 mg

10 mg 製剤全処方 (1錠あたりの含量)

【0019】

【表 3】

成 分	使用目的	処 方 量 (mg)
化合物(5b)C晶	主薬	10.0
マンニトール	賦形剤	89.9
トウモロコシデンプン	賦形剤	38.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	崩壊剤	16.0
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	4.8
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.3
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	コーティング剤	3.4
マクロゴール	コーティング剤	0.7
タルク	コーティング剤	1.6
酸化チタン	コーティング剤	0.27
黄色酸化鉄	着色剤	0.03
合 計		166 mg

2 mg 製剤全処方 (1錠あたりの含量)

【0020】

【表 4】

成 分	使用目的	処方量 (mg)
化合物(5b)C晶	主薬	2.0
マンニトール	賦形剤	95.9
トウモロコシデンプン	賦形剤	40.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	崩壊剤	16.0
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	4.8
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.3
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	コーティング剤	3.4
マクロゴール	コーティング剤	0.7
タルク	コーティング剤	1.6
酸化チタン	コーティング剤	0.27
黄色酸化鉄	着色剤	0.03
合 計		166mg

なお、上記処方の製剤は、製剤学的に一般的に用いられている方法によって得ることができる。

【実施例】

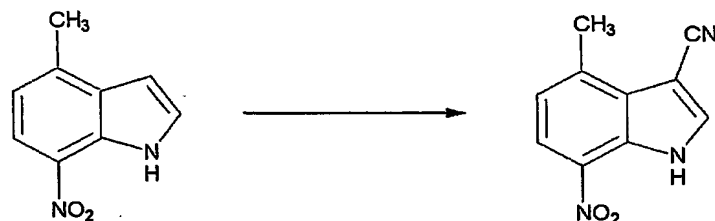
【0021】

実施例 1 A

3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドールの合成

【0022】

【化 1】



ジメチルホルムアミド 740 ml に 0℃ でオキシ塩化リン 235 ml (2.52 mol) を加え、その後、0℃ で 0.5 時間攪拌した。次いでこの反応溶液中に 4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール 370 g (2.10 mol) (W000/50395号) のジメチルホルムアミド溶液 (1110 ml) を 0℃ で加え、60℃ で 2 時間加熱攪拌した。

次に、この反応液中にヒドロキシルアミン塩酸塩 292 g (4.20 mol) のジメチルホルムアミド溶液 (1850 ml) を内温 80℃ 以上にならないように滴下し、60℃ で 40 分間加熱攪拌した。反応混合液に氷冷下で氷水 11.1 L を加え、さらに終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗した。結晶を水 11.1 L に懸濁し、この懸濁液に 1N 水酸化ナトリウム溶液を加えて pH 7 に調整後、濾取、水洗し、標記化合物 412 g を得た。収率: 97.6%

HPLC 分析により、W000/50395 号記載の 3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドールと同じ化合物であることを確認した。

HPLC 条件: CH₃CN:H₂O:HC104 = 500:500:1 F. Rate: 1.0 ml/min., UV: 254 nm, YMC-Pack Pro C18 250x4.6 mm

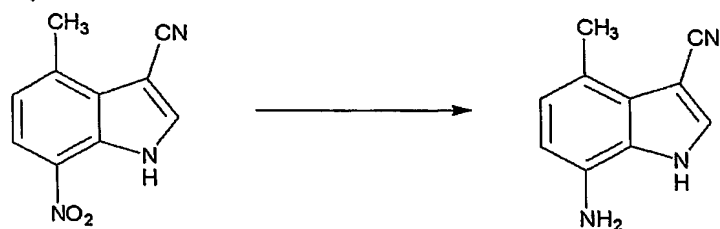
【0023】

実施例 2 A

7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドールの合成

【0024】

【化2】



実施例1Aで得た3-シアノ-4-メチル-7-ニトロ-1H-インドール400g (1.99mol)を酢酸エチル6Lとメタノール6Lの混液に懸濁し、10%パラジウム-炭素40gの存在下常温4気圧で水素添加した。触媒を濾別、活性炭処理、濃縮後、粗結晶を得た。1,2-ジメトキシエタン6L、外温60℃にて粗結晶を溶解後、水12Lを滴下した。結晶の析出を確認後、氷冷下1.5時間攪拌、濾過し、結晶を水(1L)で2回洗浄した。この結晶を50℃で16時間通風乾燥することにより標記化合物289gを得た。収率:84.8%

HPLC分析により、WO00/50395号記載の7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドールと同じ化合物であることを確認した。

HPLC条件: CH₃CN:H₂O:HClO₄=400:600:1 F. Rate:1.0ml/min., UV:254nm, YMC-Pack Pro C18 250x4.6mm

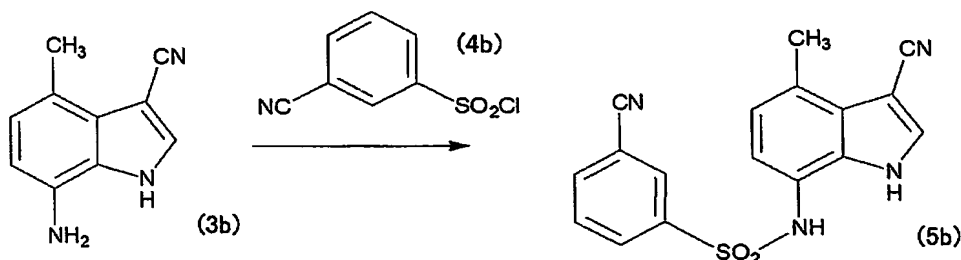
【0025】

実施例3A

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド(無水物結晶(C晶))

【0026】

【化3】



実施例2Aで得た7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール5.0g (0.029mol)および3-シアノベンゼンスルホニルクロリド6.48g (0.032mol) [CAS No. 56542-67-7]を酢酸メチル150mlに懸濁させ、次いで水75ml、ピリジン2.83ml (0.035mol)を加えて2時間40分攪拌した。反応液に濃塩酸0.73ml (0.009mol)を加えた後分液し、有機層を水75ml、エタノール17.5mlの混液で洗浄した。有機層に活性炭を加えて45~50℃で30分攪拌した後、ろ過し濃縮した。粗生成物をs-ブチルアルコール96ml、水24ml、75℃で溶解させた後、約10℃/hrで7℃まで徐冷し終夜攪拌した。析出した結晶を濾取しs-ブチルアルコール10mlずつで2回洗浄後、70℃で2時間減圧乾燥することにより、標記化合物の結晶(乾燥前)8.17gを得、さらにこの結晶(乾燥前)を70℃で2時間減圧乾燥することにより標記化合物の結晶7.54gを得た。

HPLC分析により、WO00/50395号記載のN-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドと同じ化合物であることを確認した。

HPLC条件: CH₃CN:H₂O:HClO₄=500:500:1 F. Rate:1.0ml/min., UV:282nm, YMC-Pack P

ro C18 250x4.6mm

【0027】

実施例 1 B

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (水和物を主に含む結晶の混合物)

WO00/50359号記載のN-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの反応条件、再結晶条件に基づいて行った。

7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール (10 g、58.4 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、ピリジン (20 ml) と3-シアノベンゼンスルホンクロライド (12.5 g) を加え、室温で3.5時間攪拌した。2N塩酸 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (2回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1~3:2) で精製した。これにエタノール-ヘキサン混合溶媒 (1:2) を加え、ソニケーション後沈殿を濾取し、これをエタノール-ヘキサン混合溶媒 (1:3) で洗浄した。一晚減圧乾燥し、標記化合物 (9.33 g、27.7 mmol、47%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.58 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.80 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.74 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.12 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=3.2 Hz), 10.13 (1H, s), 12.03 (1H, s).

【0028】

実施例 2 B

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (無水物結晶 (C晶)) (別法1)

実施例 1 Bと同様の方法で得た、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (水和物を主に含む結晶の混合物) (1.00 g) をイソプロピルアルコール (5.0 ml) に懸濁させ、加熱還流した。ここに、イソプロピルアルコール (16.0 ml) を徐々に加え、完全な溶液とした。これをさらに30分間加熱還流した後、油浴の加熱を停止し、そのまま12時間攪拌した。析出した結晶を濾取、結晶をイソプロピルアルコール (2 ml×3) で洗浄後、室温で10分間吸引し、乾燥した。これを50℃で13.5時間乾燥した後、結晶を乳鉢ですりつぶした。これをさらに50℃で13時間乾燥し、淡黄色~淡褐色結晶として、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの水和物と無水物結晶 (C晶) の混合物 (744 mg) を得た。

このうち200 mgを120℃で30分間乾燥することにより、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶 (194 mg) を得た。

得られた結晶は、粉末X線解析より、実施例 1 Cと同一の結晶 (無水物結晶) であることを確認した。

【0029】

実施例 1 C

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (無水物結晶 (C晶)) (別法2)

7-アミノ-3-シアノ-4-メチル-1H-インドール 2.50 kg (14.6 mol) および3-シアノベンゼンスルホンクロライド 3.24 kg (16.06 mol) [CAS No. 56542-67-7] を酢酸メチル 25 Lに懸濁させ、次いで酢酸メチル 87.5 L、水 37.5 Lを加えた。次にピリジン 1.39 kg (17.52 mol) を滴下し加えて2時間攪拌した。

その後、反応液に濃塩酸 0.36 L (4.38 mol) を加えた後分液し、有機層を水

37.5 L、エタノール 8.8 L の混液で洗浄した。有機層に活性炭を加えて 50℃ で 30 分攪拌した後、ろ過し濃縮した。これにイソプロピルアルコール 30 L を加え再濃縮した後、イソプロピルアルコール 91 L と水 9.1 L を加え 70℃ に加熱した。2 時間後溶解を確認し清澄濾過後、イソプロピルアルコール 11.4 L と水 1.1 L を加えた。この溶液を 10℃/時間で 7℃ まで徐冷し (64℃ で種結晶を投入)、7℃ 終夜攪拌後結晶を濾取した。結晶を減圧下 70℃ で乾燥することにより表記化合物 3.6 kg の白色結晶粉末を得た。

収率: 73%

得られた白色結晶粉末はカールフィシャー法により水分含量が 0.1% であり、無水物の結晶であることを確認した。

HPLC 分析により、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドと同じ化合物であることを確認した。

HPLC 条件: Column: YMC-Pack pro C-18 (4.6 x 250 mm), Flow rate: 1.0 mL/min, Detection: 282 nm, Column temp.: 25℃, mobile phase: CH₃CN:H₂O:70% HClO₄ = 500:500:1, Rt = 8.3 min

【0030】

実施例 1D

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (水和物)

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (31.8 g) をイソプロピルアルコール (954 mL) 及び水 (9.5 mL) 中、外温 80℃ で溶解した。無水物結晶種 (95.4 mg) を加え、一気に氷冷した。30 分間攪拌後、結晶を濾取、イソプロピルアルコール (60 mL) ずつで 2 回洗浄し、さらに 19℃ で 3.5 時間減圧乾燥し、標記化合物の白色結晶 (28.1 g) を得た。

。

【0031】

実施例 2D

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (無水物結晶 (C 晶)) (別法 3)

実施例 1D で得た N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (5 g) を水 (100 mL) に懸濁し、80℃ で 17 時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、結晶を濾取し、水 (20 mL) で洗浄し、さらに 70℃ で 22 時間減圧乾燥し、標記化合物の無水結晶 (4.20 g) を得た。収率: 97.7%

得られた結晶は、粉末 X 線解析より、実施例 1C と同一の結晶 (無水物結晶) であることを確認した。

【0032】

(粉末 X 線回折測定)

各実施例で得られた結晶の粉末 X 線回折測定は、日本薬局方の一般試験法に記載された粉末 X 線回折測定法に従い、以下の測定条件で行った。

測定条件 A

使用 X 線: CuK α 線

カウンター: シンチレーションカウンター

管電圧: 40 kV

管電流: 20 mA

スキャン速度: 2°/min

走査範囲: 2 θ = 5~30°

発散スリット: 1°
 散乱スリット: 1°
 受光スリット: 0.15 mm

測定条件B

使用X線: $\text{CuK}\alpha$ 線

カウンタ: シンチレーションカウンタ

管電圧: 40 kV

管電流: 200 mA

スキャン速度: $2^\circ/\text{min}$

走査範囲: $2\theta = 5 \sim 40^\circ$

発散スリット: $1/2^\circ$

散乱スリット: $1/2^\circ$

受光スリット: 0.3 mm

【0033】

実施例3Aで得られた結晶は上記測定条件Aにて測定し、実施例1Bおよび1Cで得られた結晶は上記測定条件Bにて測定した。

実施例3A、1B、1Cで得られた結晶の粉末X線回折パターンを図1～3に示し、実施例3Aで得られた結晶の回折角 (2θ) のピーク及び強度を表1に示し、実施例1Bで得られた結晶の回折角 (2θ) のピーク及び強度を表2に示し、実施例1Cで得られた結晶の回折角 (2θ) のピーク及び強度を表3に示した。

【0034】

【表5】

ピークNo.	2θ	面間隔	強度値	半価幅	$1/I_0$
1	11.420	7.74203	2122	0.210	55
2	13.040	6.78363	913	0.210	24
3	14.380	6.15437	778	0.300	20
4	15.200	5.82415	717	0.210	19
5	15.540	5.69748	220	0.210	6
6	16.380	5.40714	1013	0.210	26
7	17.000	5.21131	960	0.210	25
8	19.080	4.64763	3925	0.240	100
9	19.440	4.56237	505	0.150	13
10	19.780	4.48471	1512	0.240	39
11	20.360	4.35824	470	0.210	12
12	20.900	4.24684	543	0.210	14
13	22.500	3.94833	1295	0.150	33
14	22.620	3.92765	1437	0.270	37
15	23.160	3.83728	295	0.120	8
16	23.960	3.71094	920	0.330	24
17	24.400	3.64501	890	0.180	23
18	24.520	3.62744	952	0.150	25
19	24.980	3.56168	917	0.240	24
20	25.560	3.48216	693	0.210	18
21	26.260	3.39090	1230	0.270	32
22	26.760	3.32867	823	0.240	21
23	28.840	3.09315	1277	0.210	33
24	29.620	3.01345	270	0.180	7

【0035】

【表6】

ヒ-ク番号	2 θ	半価幅	d 値	強度	相対強度
1	5.960	0.235	14.8167	3492	49
2	8.100	0.212	10.9063	2820	40
3	8.440	0.188	10.4677	1968	28
4	11.920	0.259	7.4184	4067	57
5	14.120	0.282	6.2671	7103	100
6	15.120	0.259	5.8548	2142	30
7	16.400	0.165	5.4006	2330	33
8	17.660	0.141	5.0180	1905	27
9	17.960	0.212	4.9349	1998	28
10	19.240	0.306	4.6093	5707	80
11	21.380	0.235	4.1526	2443	34
12	21.940	0.282	4.0478	5502	77
13	23.020	0.212	3.8603	2602	37
14	23.580	0.165	3.7699	3172	45
15	23.900	0.400	3.7201	3958	56
16	24.540	0.282	3.6245	2812	40
17	25.840	0.165	3.4451	4302	61
18	26.520	0.212	3.3582	3045	43
19	27.540	0.376	3.2361	3265	46
20	28.380	0.118	3.1422	2655	37
21	28.520	0.188	3.1271	2435	34

【0036】

【表7】

ヒ-ク番号	2 θ	半価幅	d 値	強度	相対強度
1	11.400	0.235	7.7556	10212	47
2	13.040	0.188	6.7836	5132	24
3	14.380	0.235	6.1544	4310	20
4	15.220	0.141	5.8165	4448	21
5	16.380	0.212	5.4071	6472	30
6	17.000	0.235	5.2113	3548	16
7	19.080	0.212	4.6476	21595	100
8	19.760	0.212	4.4892	7828	36
9	20.360	0.165	4.3582	2592	12
10	20.900	0.165	4.2468	3183	15
11	22.620	0.329	3.9277	7915	37
12	23.840	0.071	3.7293	4852	22
13	23.960	0.165	3.7109	5383	25
14	24.500	0.306	3.6304	6065	28
15	24.980	0.235	3.5617	5795	27
16	25.560	0.188	3.4822	4097	19
17	25.960	0.071	3.4294	2250	10
18	26.260	0.165	3.3909	7545	35
19	26.760	0.165	3.3287	5007	23
20	28.840	0.165	3.0932	7563	35
21	31.640	0.212	2.8255	5237	24
22	31.880	0.071	2.8048	2287	11
23	32.700	0.118	2.7363	2107	10

【図面の簡単な説明】

【0 0 3 7】

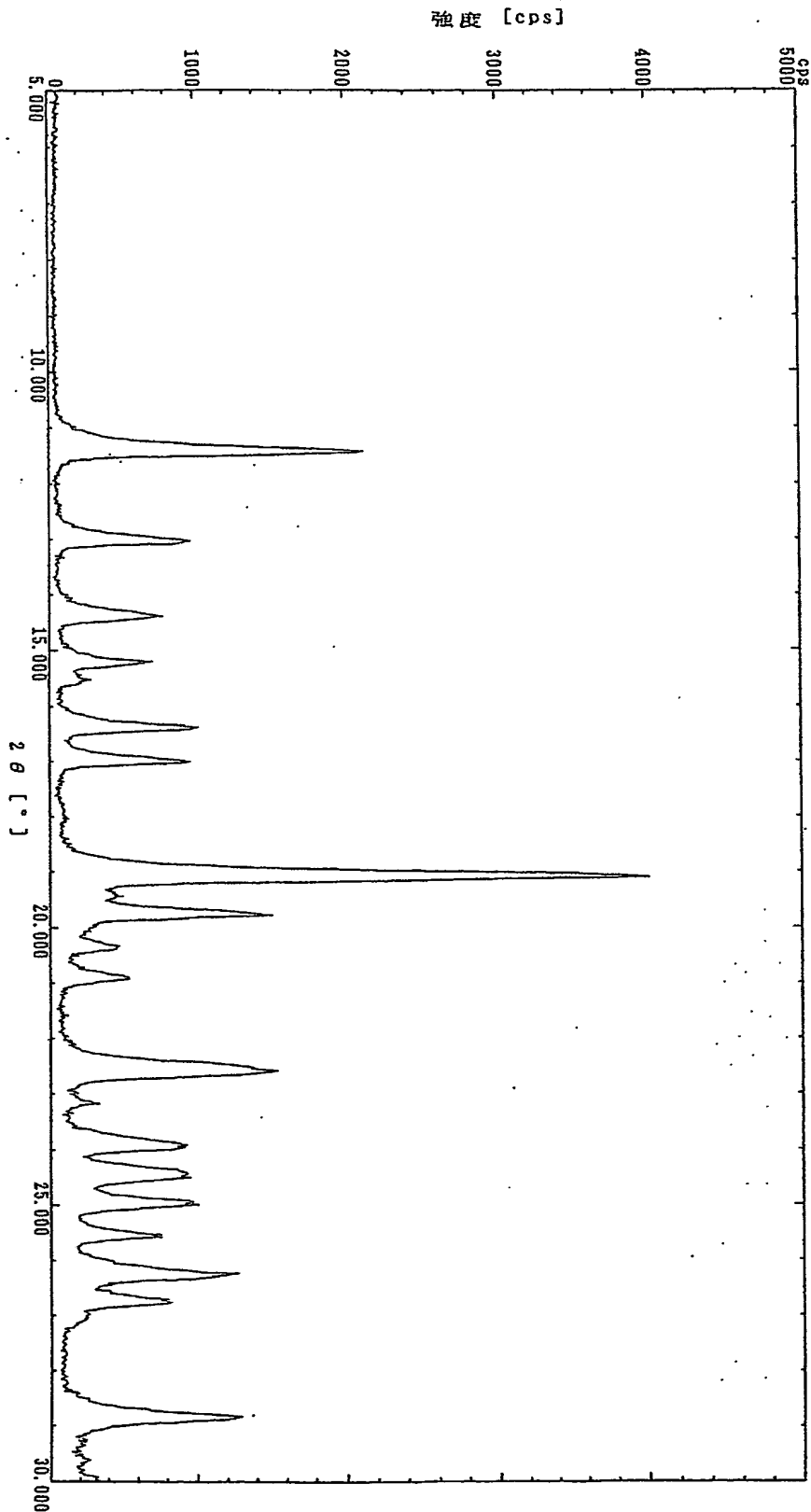
【図 1】 実施例 3 A で得られた結晶の粉末 X 線回析パターンを表す図である。

【図 2】 実施例 1 B で得られた結晶の粉末 X 線回析パターンを表す図である。

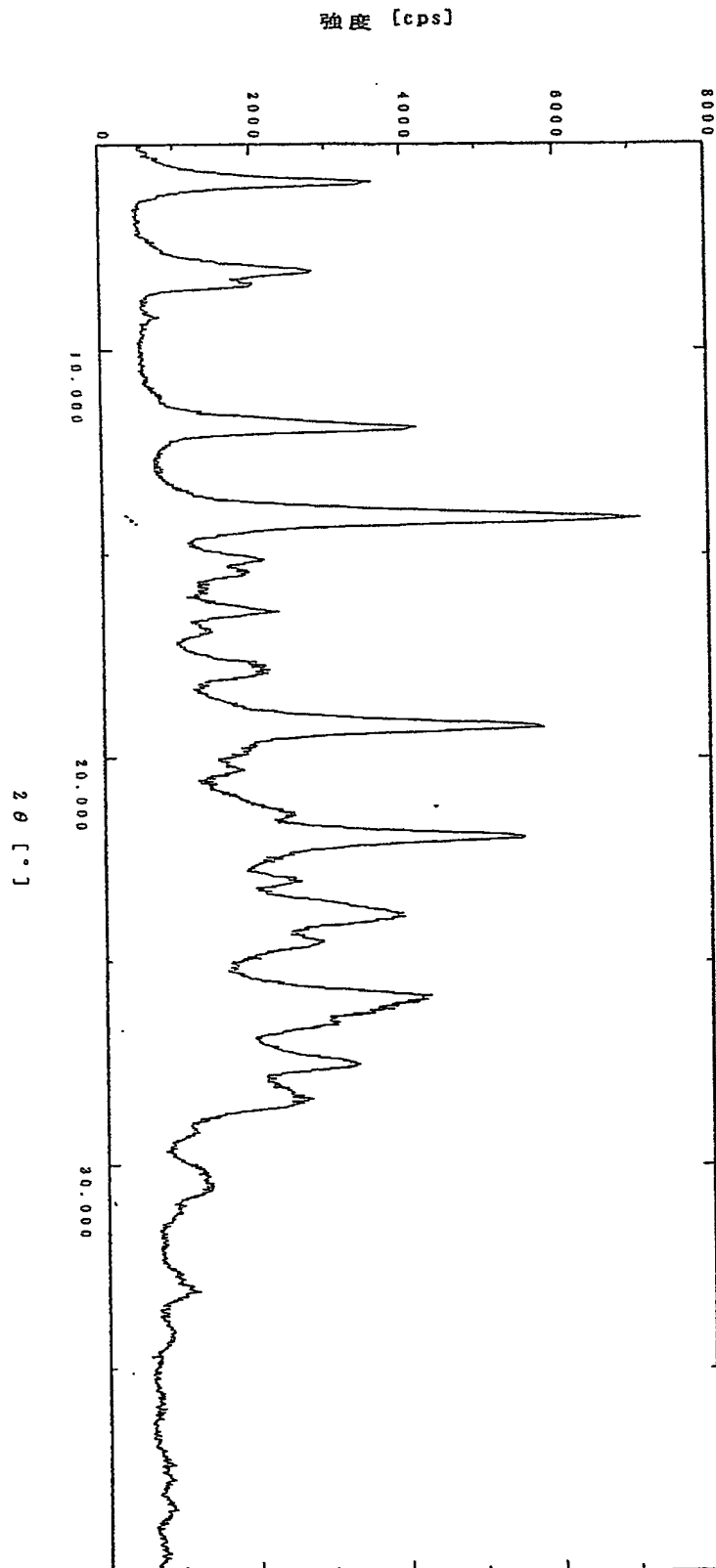
【図 3】 実施例 1 C で得られた結晶の粉末 X 線回析パターンを表す図である。

【書類名】 図面

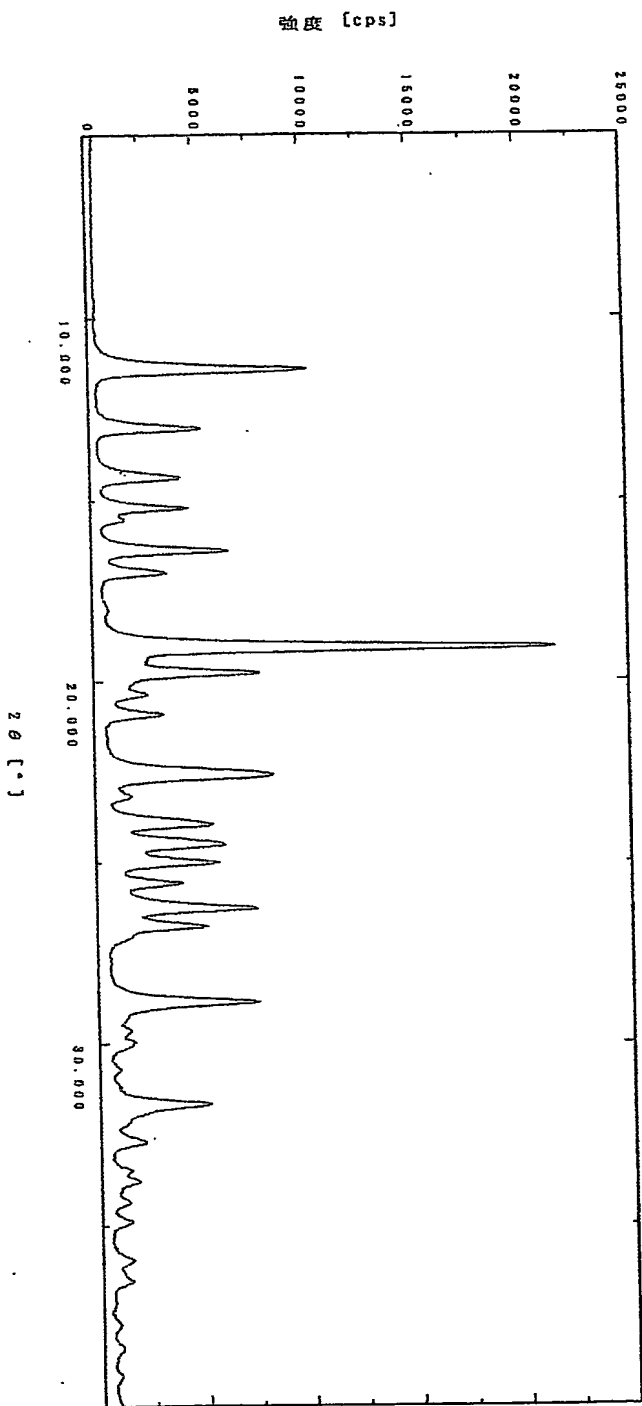
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】本発明の目的は、スルホニルアミド含有インドール誘導体の結晶およびその製造方法を見出すことにある。

【解決手段】粉末X線回折において、回折角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° に回折ピークを有する、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミドの結晶。

【選択図】 図1

特願 2 0 0 3 - 3 1 8 9 5 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 2 1 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

氏 名

エーザイ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.